

# Innowacyjne rozwiązania w technologii preparatów stosowanych w terapii okulistycznej

Anna Czech<sup>1</sup>, Krzysztof Niwiński<sup>1</sup>, Renata Jachowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Anna Czech, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: anka.czech@uj.edu.pl

**Innovative solutions in technology of ophthalmic dosage forms** · In the field of topically-applied ocular dosage forms, two basic directions are proposed to achieve prolonged drug release and eliminate preservatives from the composition. One of the proposed solutions is the use of contact lenses, as a drug carriers. Appropriately planned technological process and selection of polymers enable introduction of drug substance into the therapeutic contact lenses in form of nanocarriers, films and implants.

**Keywords:** ocular drug delivery, therapeutic lenses, EyeSol technology®

© Farm Pol, 2019, 75 (1): 28–33

Choroby oczu, takie jak: jaskra, zaćma, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia cukrzycowa prowadzące do utraty wzroku, dotykają coraz większej populacji. Zaćma jest przyczyną ślepoty blisko 50% pacjentów. Z powodu jaskry cierpi ok. 3,5% osób między 40 a 80 rokiem życia [1]. Przewiduje się, że do 2020 r. np. jaskra może dotknąć ok. 76 milionów ludzi na całym świecie. Z uwagi na zmianę stylu życia, długotrwałą pracę przy komputerze, zwiększa się znacznie ryzyko występowania zespołu suchego oka.

W terapii okulistycznej stosowane są różne postaci leku. Spośród nich krople do oczu w formie roztworów, zawiesin, emulsji stanowią ponad 70% produkowanych przez przemysł. Ograniczona skuteczność terapeutyczna wynika z fizjologicznych barier statycznych, dynamicznych, metabolicznych oraz nie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza, najczęściej wynikającego z konieczności kilkukrotnej aplikacji w ciągu dnia [2].

Wodne preparaty w pojemnikach wielodawkowych zawierają środki konserwujące zabezpieczające przed wzrostem mikroorganizmów podczas wielokrotnego ich stosowania. Jest to istotny składnik preparatów, gdyż wszelkiego rodzaju

zakażenia mogą stać się przyczyną poważnych powikłań. Jednakże w przypadku przewlekłych schorzeń, takich jak m.in. jaskra, zespół suchego oka, długotrwałe oraz częste stosowanie kropli do oczu z dodatkiem środka konserwującego może prowadzić do uszkodzenia tkanek oka, zmian zapalnych i morfologicznych powierzchni gałki ocznej, przerwania filmu łzowego, nasilając uczucie suchego oka. W celu ograniczenia tych działań, dąży się do eliminacji środków konserwujących w preparatach do oczu poprzez modyfikacje konstrukcji opakowań wielodawkowych zapewniających jałowość preparatu lub stosowanie rozpuszczalników niewodnych [3].

Niemiecka firma NOVALIQ opracowała technologię EyeSol® opartą na zastosowaniu częściowo fluorowanych alkanów (SFAs) do sporządzania kropli do oczu [3]. SFAs charakteryzują się amfifilowymi właściwościami, współczynnikiem refrakcji zbliżonym do wody. Z uwagi na niskie napięcie powierzchniowe objętość kropli wynosi ok. 12 µL, co zapobiega, po aplikacji leku, nadmiernemu łzawieniu. Ponadto, równomierne rozprowadzenie kropli na powierzchni gałki ocznej nie powoduje zaburzeń widzenia. SFAs wiążą się z warstwą lipidową filmu łzowego stabilizując ją. Ze względu na środowisko bezwodne ograniczone są reakcje utleniania i redukcji oraz wzrost drobnoustrojów.

Pierwszy preparat oparty na tej technologii, tj. NovaTears®, przeznaczony do terapii zespołu suchego oka został zarejestrowany w Niemczech w 2015 r. W Polsce dostępny jest preparat EvoTears® zawierający oktan perfluoroheksylu stosowany do nawilżania powierzchni gałki ocznej. W III fazie badań klinicznych jest preparat CyclASol® z cyklosporyną A, zawierający perfluorobutylopentan jako rozpuszczalnik. W porównaniu do kropli z cyklosporyną A w formie emulsji (Restasis®) nie powoduje

zaburzeń widzenia [3]. Przedmiotem prac badawczych są również preparaty do oczu z substancjami o wysokiej aktywności przeciwzapalnej i immunomodulującej (takrolimus) oraz z grupy kanabinoidów do sporządzania których użyto również częściowo fluorowane alkany.

Opracowanie skutecznej formy leku do oka niejednokrotnie jest wyzwaniem dla technologów w ich pracach badawczych. Nie tylko wybór odpowiednich polimerów dostosowanych do właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej lecz przemyślana struktura postaci leku może ułatwić pokonywanie barier biologicznych, by po aplikacji na powierzchni gałki ocznej substancja lecznicza mogła dotrzeć do miejsc zmienionych chorobowo. Odnosi się więc tendencję do modyfikowania polimerów w celu nadania odpowiednich właściwości mechanicznych i fizykochemicznych przydatnych do tworzenia układów nośnikowych, zarówno monolitycznych, jak i wielokompartamentowych, z przeznaczeniem wykorzystania ich w preparatach okulistycznych [4].

Zauważa się wzrost zainteresowania wykorzystaniem soczewek kontaktowych jako nośników substancji leczniczych. Ocenia się bowiem, że ok. 100 mln ludzi stosuje soczewki kontaktowe na co dzień do korekty wad wzroku.

Według FDA klasyfikacja soczewek obejmuje trzy grupy:

- soczewki do korekty wad wzroku,
- specjalistyczne soczewki np. w terapii stożka rogówki,
- lecznicze soczewki kontaktowe.

Soczewki kontaktowe produkowane są z różnych materiałów polimerowych, a ich skład chemiczny i właściwości fizyczne są podstawą do klasyfikacji ich jako hydrofilowe i hydrofobowe [5]. Minęło 80 lat od opracowania pierwszych soczewek kontaktowych. Rys historyczny ich rozwoju przedstawiono na **rycynie 1**.

Biorąc pod uwagę materiał, z którego wykonane są soczewki wyróżnia się:

- soczewki kontaktowe twarde
  - nieprzepuszczalne dla gazu,
  - gazoprzepuszczalne;
- soczewki kontaktowe miękkie
  - hydrożelowe,
  - silikonowo-hydrożelowe.

Soczewki miękkie w porównaniu do twardych charakteryzują się większą przepuszczalnością dla gazów i zwilżalnością.

Ze względu na stopień uwodnienia oraz właściwości powierzchni soczewek, FDA wprowadza podział na pięć grup: soczewki hydrożelowe niejonowe o niskim stopniu uwodnienia, hydrożelowe niejonowe o wysokim stopniu uwodnienia, hydrożelowe jonowe o niskim stopniu uwodnienia,

hydrożelowe jonowe o wysokim stopniu uwodnienia, silikonowo-hydrożelowe.

W celu zwiększenia przepuszczalności tlenu, do wytwarzania soczewek hydrożelowych proponuje się polimery zawierające grupy silikonowe. Z uwagi na hydrofobowy charakter soczewek wprowadzane są modyfikacje mające na celu nie tylko poprawę jakości widzenia, ale również biokompatybilność. Soczewki silikonowo-hydrożelowe zapewniają dobrą przepuszczalność tlenu, co ogranicza ryzyko występowania powikłań związanych np. z niedotlenieniem rogówki. Skład matrycy soczewek silikonowo-hydrożelowych jest zróżnicowany ze względu na materiał z którego są wykonane [6, 7] (**tabela 1**).

Wyróżnia się trzy generacje soczewek silikonowo-hydrożelowych. Soczewki I generacji charakteryzują się wysoką przepuszczalnością tlenu i małą zawartością wody. Niewielki wzrost zawartości wody, powoduje zmniejszenie przepuszczalności tlenu. Soczewki II generacji zawierają dodatek środka zwilżającego, charakteryzują się dużą zawartością wody bez zmniejszenia przepuszczalności dla tlenu. Soczewki III generacji charakteryzują się wysoką przepuszczalnością tlenu i dużą zawartością wody, bez obecności środka zwilżającego.

Soczewki z tzw. gradientem uwodnienia wykonane są z materiału delefilcon A składającego się z trzech warstw: warstwy hydrożelu silikonowego sąsiadującego z zewnętrznymi warstwami niesilikonowego polimeru hydrożelowego. Połączenie właściwości materiałów oraz ich wzajemny układ powodują powstanie gradientowych zmian zawartości wody w błonie soczewki. W silikonowej warstwie środkowej o dużej przepuszczalności dla tlenu ta zawartość jest mniejsza i wynosi ok. 33%, a w otaczających ją warstwach zewnętrznych ponad 80%. W każdej z warstw zewnętrznych stopień uwodnienia wzrasta od 80 do 100% w kierunku na zewnątrz. Na powierzchni soczewki tworzy się żel, który stanowi 10% grubości soczewki. Modyfikacje mają na celu poprawę jakości widzenia i komfortu ich użytkowania. Stosowanie soczewek z gradientem uwodnienia w mniejszym stopniu zaburza fizjologię powierzchni oka w porównaniu

Rok	Rodzaj soczewek
1937	Pierwsze soczewki z polimetakrylanu metylu (PMMA)
1948	Rogówkowe stabilnokształtne soczewki
1960	Pierwsze miękkie soczewki kontaktowe z poly-2 hydroksyetylmetakrylanu
1975	Twarde soczewki z materiałów gazoprzepuszczalnych
1999	Soczewki silikonowo-hydrożelowe
2013	Soczewki silikonowo-hydrożelowe z gradientem uwodnienia

**Rycina 1.** Historia soczewek kontaktowych.

**Figure 1.** The evolution of contact lenses.

**Tabela 1.** Właściwości soczewek silikonowo-hydrożelowych [6].

**Table 1.** Properties of silicone hydrogel lenses.

Typ materiału	Silikonowo-hydrożelowy					
Generacja	I		II		III	
USAN	Balafilcon A	Lotrafilcon A	Lotrafilcon B	Galyfilcon	Senofilcon A	Comfilcon A
Monomery	modyfikowane struktury TRIS	DMA, TRIS, makromer siloksanowy	polidymetylosiloksan, DMA, HEMA, makromer siloksanowy, PVP – wewnątrz środek nawilżający		Długie łańcuchy silikonu	
			TEGDMA	EGDMA		
Moduł początkowy (mPa)	1,1	1,4	1,2	0,4	0,6	0,8
Dk x 10 <sup>-11</sup>	99	175	140	60	86	128
Dk/t x 10 <sup>-9</sup>	110	175	138	86	147	160
Zawartość wody [%]	36	24	33	47	38	48
Nazwa handlowa	PureVision	Night&Day	O2 Optix	Acuvue Advance	AcuvueOyasis	Biofinity
Producent	Bausch&Lomb	Alcon	Alcon	J&J	J&J	Cooper Vn

DMA – N,N-dimetyloakrylamid, HEMA – polimetakrylan hydroksyetylu, MA – kwas metakrylowy, PVP – poliwinylpirolidon, TRIS – metakrylan[tris(trimetylosiloksy) silyl] propylu, EGDMA – dwumetakrylan glikolu etylowego, TEGDMA – dimetakrylan glikolu tetraetylenowego; Dk/t – przepuszczalność tlenu (t-grubość soczewki)

z innymi soczewkami silikonowo-hydrożelowymi, natomiast warstwa powierzchniowa zapewnia komfort noszenia [8, 9, 10].

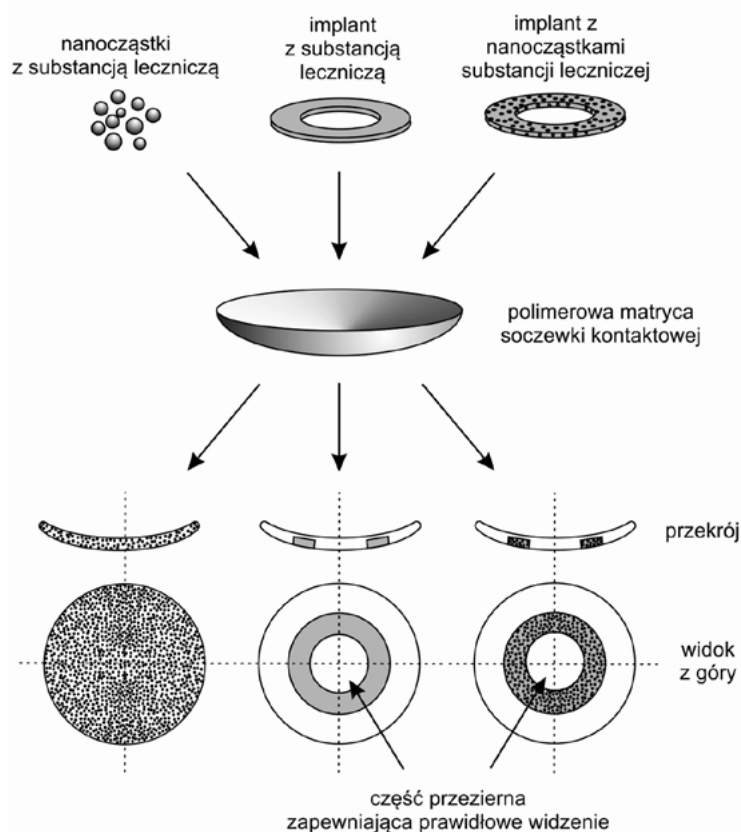
Wśród różnych form leku, soczewki lecznicze coraz częściej stają się przedmiotem szerszego zainteresowania. Obecnie proponowanych jest wiele różnorodnych technologii polegających na zamknięciu cząsteczek substancji leczniczej

w matrycy polimerowej soczewek. Uzyskuje się je m.in. poprzez wysycenie matrycy soczewek roztworem substancji leczniczej, lecz wydłużenie uwalniania substancji leczniczej następuje tylko w zakresie od 1 do 3 godzin. Zwiększony efekt działania oraz uwalnianie substancji leczniczej w sposób kontrolowany uzyskuje się także poprzez inkorporowanie substancji leczniczej do matrycy polimerowej w formie układów wielokompartementowych, tj. mikrocząstek, nanocząstek, liposomów, mikroemulsji, które są mieszane z monomerami przed procesem polimeryzacji. Ten sposób postępowania nie jest stosowany w przypadku substancji wrażliwych na UV i podwyższoną temperaturę, a więc na czynniki decydujące o przebiegu procesu polimeryzacji. Innym rozwiązaniem jest technika druku molekularnego [7].

Tak więc soczewki z substancjami leczniczymi stają się alternatywną formą leku w terapii schorzeń oczu. Wydłużony czas przylegania w części przedrógówkowej sprawia, że dostępność biologiczna substancji leczniczej może się zwiększyć nawet o 50%. To również forma dogodna dla pacjentów stosujących soczewki kontaktowe, gdyż w ten sposób eliminuje się wielokrotne podanie leku.

Opracowanie soczewek leczniczych jako układu dostarczającego substancję leczniczą wiąże się z identyfikacją cech materiału wybranego rodzaju soczewek w kontekście ich stosowania jako matrycy substancji leczniczej. Odpowiednia wytrzymałość mechaniczna, grubość, twardość, elastyczność, przezroczystość, przepuszczalność dla tlenu, zwilżalność, zawartość wody, łatwość aplikacji to czynniki, które decydują o finalnym efekcie ich stosowania.

Niewątpliwie zwiększenie przedziałów dawkowania leku jest głównym kierunkiem prac badawczych w zakresie opracowania postaci leku do oczu.



**Rycina 2.** Schemat wytwarzania soczewek silikonowo-hydrożelowych.

**Figure 2.** The manufacturing process of silicone hydrogel lenses.

**Tabela 2.** Właściwości polimerów stosowanych jako nośniki soczewek leczniczych [7]

**Table 2.** Properties of polymers used as vehicles for therapeutic lenses.

Polimer	Właściwości
Chitozan	Biozgodny, biodegradowalny polisacharyd kationowo czynny, ulega biodegradacji pod wpływem lizozymu
Etyloceluloza (EC)	Polimer hydrofobowy, biozgodny, niebiodegradowalny
Eudragit S100	Kopolimer anionowy wrażliwy na zmiany pH, rozpuszczalny w pH ok 7,0
Kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego (PLGA)	Biozgodny, biodegradowalny polimer, właściwości zależą od stosunku ilościowego kwasu mlekowego i glikolowego w kopolimerze
Poly-ε-kaprolakton (PCL)	Hydrofobowy polimer, bioresorbowalny
Poly-HEMA	Hydrofilowy hydrożel o wysokiej zawartości wody, biozgodny
Propoksylogowany triakrylan glicerolu (PGT)	Polimer zawierający funkcyjne grupy winylowe
Polimer kwasu mlekowego z dekstranem (Dex-b-PLA)	Polimer stosowany do sporządzania nanocząstek, gdzie PLA stanowi rdzeń nanocząstek, dekstran – otoczkę

Z tego względu tworzenie soczewek leczniczych zawierających układy nośnikowe jest uzasadnione (**rycina 2**). Jednym z istotnych warunków jest brak zaburzeń optycznych soczewek, dlatego też spośród wcześniej wymienionych formułacji wielokompartimentowych tracą na znaczeniu układy w formie mikrocząstek. Tylko nanoformulacje spełniają pod tym względem ww. wymaganie. W celu uzyskania postaci leku o przedłużonym uwalnianiu substancji leczniczej, sporządzano soczewki lecznicze na bazie soczewek silikonowo-hydrożelowych lub hydrożelowych z nanocząstkami substancji leczniczej. Proces technologiczny jest 2-etapowy. Polega na sporządzaniu nanocząstek zazwyczaj z polimerami biozgodnymi, biodegradowalnymi, pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, a następnie inkorporowaniu do matrycy soczewki (**tabela 2**).

W ten sposób opracowano soczewki lecznicze z maleinianem tymololu, substancją dobrze rozpuszczalną w wodzie. Wykonano nanocząstki z propoksylogowanym triakrylanem glicerolu (PGT), które następnie łączono z prekursorem hydrożelowego polimeru silikonowego i poddano procesowi polimeryzacji. Uzyskano okrągłe soczewki o średnicy 1,65 cm i grubości 100 lub 200 µm. Obecność nanocząstek w matrycy soczewek w ilości 5% nie miała wpływu na przezroczystość soczewek, zawartość wody, przepuszczalność dla jonów i tlenu. W badaniach *in vitro* wykazano przedłużone uwalnianie tymololu do buforu fosforanowego przez okres 30 dni, wstępne zaś badania *in vivo* na zwierzętach wykazały bezpieczeństwo i efektywność użycia tej formy leku w leczeniu jaskry [11].

Efekt przedłużonego uwalniania uzyskano także w przypadku etobonianu loteprednolu, kortykosteroidu o działaniu przeciwzapalnym poprzez wytworzenie hydrożelowych soczewek leczniczych z nanocząstkami. Metodą polimeryzacji

emulsyjnej bez dodatku substancji obniżających napięcie powierzchniowe sporządzono nanocząstki o 3-warstwowej strukturze. Rdzeń z hydrofobowego polimeru poli-ε-kaprolaktanu pokryty był warstwą hydrofobową (poli-HEMA) oraz warstwą hydrofilową z glikolu polioksyetylenowego. W wyniku procesu fotopolimeryzacji wolnorodnikowej hydrożelu HEMA/NVP<sup>1</sup> zawierającego nanocząstki, uzyskano przezroczyste soczewki, które charakteryzowały się przedłużonym uwalnianiem loteprednolu przez 12 dni [12].

Aby uzyskać przedłużone uwalnianie deksametazonu, opracowano hydrożelowe soczewki lecznicze z chitozanowymi nanocząstkami deksametazonu. Nanocząstki mieszano z monomerami HEMA przed procesem polimeryzacji. Uzyskano soczewki przezroczyste o średnicy 10 mm i grubości 50 µm w centralnej części, z których po 22 dniach uwolniło się 52,73% deksametazonu [13].

W leczeniu grzybicy rogówki zalecane jest stosowane kropli z natamycyną co 1–2 godzin przez 7 dni. Ta częstotliwość aplikacji wynika z małej penetracji substancji leczniczej przez rogówkę. W celu uzyskania wydłużonego uwalniania natamycyny, sporządzono soczewki lecznicze zawierające nanocząstki, w których PLA stanowił hydrofobowy rdzeń, natomiast dekstran – hydrofilową otoczkę. Aby zapobiec rozkładowi natamycyny pod wpływem promieniowania UV i wysokiej temperatury, nanocząstki inkorporowano do matrycy soczewek z poli-HEMA, N,N-dimetylakrylu metodą wysycania przez 7 dni, co dało w efekcie przedłużone uwalnianie natamycyny do 12 godzin [7].

Przedłużone uwalnianie prednizolonu powyżej 24 godzin wykazano także z soczewek leczniczych wykonanych z kopolimeru HEMA z kwasem metakrylowym zawierających nanocząstki z PLGA. Soczewki te charakteryzowały się dobrą zwilżalnością powierzchni, natomiast przepuszczalność

<sup>1</sup> NVP – N winylopirolidon.



światła zmniejszyła się o ok. 8% w porównaniu z soczewkami zawierającymi samą substancję leczniczą [14].

W celu uniknięcia ewentualnego wpływu nanoformulacji na właściwości fizyczne soczewek, proponowane jest wprowadzenie do ich struktury polimerowych filmów lub implantów z otworem centralnym umożliwiającym niezaburzone widzenie (**rycina 2**). W tym zakresie prowadzono badania soczewek z filmami wykonanymi z kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego (65:35), zawierającymi cyprofloksacynę, latanoprost, ekonazol, a także z implantami zawierającymi kwas hialuronowy oraz tymolol [7, 15–17].

Cyprofloksacyna jest substancją trudno rozpuszczalną w wodzie, z grupy fluorochinolonów II generacji o szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej. Filmy z cyprofloksacyną sporządzano metodą wylewania i odparowania rozpuszczalnika i poddawano procesowi liofilizacji. Z otrzymanych filmów wycinano pierścienie o średnicy 14 mm z otworem o średnicy 5 mm w centralnej części. Sporządzano 3-warstwowe soczewki hydrożelowe, w których filmy z substancją leczniczą otoczone były warstwami polimeru. Proces polegał na kolejnym tworzeniu warstw. W tym celu do cylindrycznej formy wlewano warstwę monomeru HEMA z fotoinicjatorem i poddawano procesowi polimeryzacji wolnorodnikowej. Po naniesieniu filmu z substancją leczniczą wypełniano formę roztworem monomeru HEMA z fotoinicjatorem i ponownie poddawano procesowi polimeryzacji. Otrzymano w ten sposób soczewki o średnicy 16 mm i grubości 450 µm. W badaniach *in vitro* wykazano uwalnianie cyprofloksacyny z kinetyką zerowego rzędu przez 4 tygodnie [15]. W podobny sposób sporządzono 3-warstwowe soczewki lecznicze z ekonazolem, substancją bardzo trudno rozpuszczalną w wodzie, o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego, które umieszczano pomiędzy dwoma warstwami polimeru poli-HEMA. Ten sam polimer użyto do sporządzania filmów. Soczewki o średnicy 14 mm i grubości 450 µm wykazały skuteczność przeciwgrzybiczą przez 3 tygodnie wobec *Candida albicans* w badaniach aktywności grzybobójczej [16].

Soczewki o podobnej strukturze, lecz mniejszej grubości, tj. 300 µm, wykonano z latanoprostem. W badaniach na królikach wykazano utrzymywanie się stężenia terapeutycznego substancji leczniczej w cieczy wodnistej przez 30 dni [17].

Pomimo korzystnych cech opisanych powyżej soczewek leczniczych z filmami, aplikacyjnym problemem może być ich grubość, nawet ok. 450 µm w stanie suchym. W tym świetle, interesujące są wyniki badań dotyczące tworzenia

soczewek z implantami zawierającymi nanocząstki lub samą substancję leczniczą [7, 18, 19]. Proces polega na sporządzeniu w pierwszym etapie implantu w formie pierścienia, w drugim zaś na wbudowaniu go w polimerową soczewkę. Mieszaninę substancji leczniczej lub nanocząstek oraz monomerów z dodatkiem inicjatora reakcji poddawano polimeryzacji w świetle UV, w formie zapewniającej uzyskanie błony o zdefiniowanej grubości. W celu uformowania z niej pierścienia o zewnętrznej średnicy 8 mm i wewnętrznej 6 mm, używano odpowiednich stempli i oprzyrządowania do wycięcia otworów. Gotowy implant umieszczano we wklęsłej formie soczewki, po czym dodawano nadmiar mieszaniny monomerów, formę zamykano elementem dopasowanym do kształtu soczewki i ponownie poddawano polimeryzacji. W efekcie uzyskiwano soczewkę leczniczą o grubości 100 µm, zawierającą implant o grubości 80 µm, zlokalizowany powierzchniowo w jej przedniej części. W ten sposób sporządzono soczewki lecznicze z kwasem hialuronowym i tymololem. W badaniach *in vivo* na królikach wykazano 3-krotne przedłużenie uwalniania kwasu hialuronowego przez 15 dni z ww. soczewek, w porównaniu z soczewkami hydrożelowymi (poli-HEMA) otrzymanymi metodą wysycania roztworem kwasu hialuronowego (5 dni) [18]. Z kolei w przypadku soczewek zawierających implanty etylocelulozowych nanocząstek tymololu, uzyskano znaczne obniżenie ciśnienia śródgałkowego po ich aplikacji do oka królika, utrzymujące się przez 8 dni. Zawartość substancji leczniczej była mniejsza w porównaniu z kroplami z tymololem [19].

Przedstawione powyżej rozwiązania obrazują postęp w zakresie udoskonalania postaci leku. Tworzenie soczewek leczniczych nie ogranicza się tylko do wyboru i oceny procesów technologicznych inkorporowania implantów, filmów, nanoformulacji w strukturę soczewek, ale także do oceny ich właściwości. Odpowiednia grubość, elastyczność, przezroczystość oraz stopień uwodnienia i przepuszczalność dla gazów to cechy, które powinny charakteryzować finalną postać leku. Jednocześnie łatwość aplikacji i zwiększony komfort podczas terapii wpływają na lepszą współpracę pacjenta w trakcie procesu leczenia.

Otrzymano: 2018.12.19 · Zaakceptowano: 2019.01.06

## Piśmiennictwo

1. Mikusiak-Hojło M., Burek A.: Czy migrena jest ryzykiem jaskry? *Ophthalmotherapy* 2017, 4: 193–196.
2. Al-Kinani A.A., Zidan G., Elsaide N., Seyfoddin A., Alani A.W.G., Alany R.G.: Ophthalmic gels: Past, present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2018, 126: 113–126.

3. Roesky Ch.: Overcoming the Challenges of Ophthalmic Delivery Using Aqueous-Free Technology: Redefining Dry Eye Disease. *ONdrugDelivery Issue No 82, January 22<sup>nd</sup> (2018):10–14* (Ophthalmic Drug Delivery).
4. Souza J.G., Dias K., Pereira T.A., Bernardi D.S., Lopez R.F.V.: Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013, 66: 507–530.
5. Athreya P.K., Bhardwaj G.K.: Contact Lens Materials and Modalities. *Tr Ophtha Open Acc J.* 2018, 1: 1–5. TOOAJ.MS.ID.000105.
6. Stapleton et al. Silicon hydrogel contact lens. *The Ocular Surface* 2006, 4: 24–43.
7. Choi S.W., Kim J.: Therapeutic Contact Lenses with Polymeric Vehicles for Ocular Drug Delivery: A Review, *Materials* 2018, 11: 1125
8. Pruitt J., Bauman E.: The development of Dailies Total 1 water gradient contact lenses. *Optometric Management* 2013, 9: 3–7.
9. Woźniak P.A.: Jednolodne silikonowo-hydrożelowe soczewki kontaktowe z gradientem uwodnienia – rewolucja w komforcie stosowania? *Ophththerapy* 3 (7), (2015) 224–227.
10. Dixon P., Chauhan A.: Effect of the surface layer on drug release from defilcon-A Dailies Total 1® contact lenses. *Int. J. Pharm.* 2017, 529: 89–101.
11. Jung H.J., Abou-Jaoude M., Carbia B.E., Plummer C., Chauhan A.: Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J. Contr. Release* 2013, 165: 82–89.
12. Nasr F. H., Khoe S., Dehghan M.M., Chaleshtori S.S., Shafiee A.: Preparation and Evaluation of Contact Lenses Embedded with Polycaprolactone-Based Nanoparticles for Ocular Drug Delivery. *Biomacromolecules* 2016, 17: 485–495.
13. Behl G., Iqbal J., O'Reilly N.J., McLoughlin P., Fitzhenry L.: Synthesis and Characterization of Poly(2-hydroxyethylmethacrylate) Contact Lenses Containing Chitosan Nanoparticles as an Ocular Delivery System for Dexamethasone Sodium Phosphate. *Pharm Res* 2016, 33: 1638–1648.
14. ElShaer A., Mustafa S., Kasar M., Thapa S., Ghatore B., Alany R.G.: Nanoparticle-Laden Contact Lens for Controlled Ocular Delivery of Prednisolone: Formulation Optimization Using Statistical Experimental Design. *Pharmaceutics* 2016, 8: 14. doi:10.3390/pharmaceutics8020014.
15. Ciolino J.B., Hoare T.R., Iwata N.G., Behlau I., Dohlman C.H., Langer R., Kohane D.S.: A Drug-Eluting Contact Lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009, 50: 3346–3352.
16. Ciolino J.B., Hudson S.P., Mobbs A.N., Hoare T.R., Iwata N.G., Fink G.R., Kohane D.S.: A Prototype Antifungal Contact Lens. *IOVS Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011, 52: 6286–6291.
17. Ciolino J.B., Stefanescu C.F., Ross A.E., Salvador-Culla B. et al. *In vivo* performance of a drug-eluting contact lens to treat glaucoma for a month. *Biomaterials* 2014, 35: 432–439.
18. Maulvi F.A., Shaikh A.A., Lakdawala D.H., Desai A.R., Pandya M.M., Singhania S.S., Vaidya R.J., Ranch K.M., Vyas B.A., Shah D.O.: Design and optimization of a novel implantation technology in contact lenses for the treatment of dry eye syndrome: In vitro and in vivo evaluation. *Acta Biomaterialia* 2017, 53: 211–221.
19. Maulvi F.A., Lakdawala D.H., Shaikh A.A., Desai A.R. et al.: *In vitro* and *in vivo* evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery. *J. Cont. Release* 2016, 226: 47–56.